

Verfahren und Vorrichtung zum Züchten von Zellen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Züchten von Zellen, wobei die Zellen zur Bildung einer Zellschicht in einen Zellkulturraum eingeleitet werden. Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung zum Züchten von Zellen und eine Trägerstruktur hierfür.

In der DE 199 35 643 A1 ist ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Züchten von Zellen beschrieben, wobei Zellen auf einem Träger in einem formbaren Zellkulturraum zwischen Folien gezüchtet werden. Der Träger ist dabei mit den Folien in einem Behälter als Bioreaktor eingebracht, wobei Nährstoffe und Sauerstoff von außen zugeführt werden.

Ein ähnliches Verfahren und eine Vorrichtung hierzu ist auch aus der DE 197 19 751 A1 bekannt. Das Aufwachsen der Zellen erfolgt dabei mehr oder weniger "unkontrolliert". Die Größe der Vorrichtung wird durch den Behälter vorgegeben, in welchem sich die zu bildende Zellschicht bzw. ein Implantat befindet.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Züchten von Zellen zu schaffen, das sehr vielseitig einsetzbar ist, insbesondere wobei aus den Zellen gebildete Formen, wie Implantate oder Prothesen, in sehr komplexer Form und in exakt definierbarer Größe hergestellt werden können.

Erfindungsgemäß wird dies bei einem Verfahren zum Züchten von Zellen, wobei die Zellen zur Bildung einer Zellschicht in einen Zellkulturrbaum eingeleitet werden, derart gelöst, dass der Zellkulturrbaum im Inneren einer Trägerstruktur gebildet wird, wobei die Trägerstruktur in ihrer Form und Größe wenigstens annähernd der durch die Zellen zu bildenden Form, wie einem Implantat oder einer Prothese, entspricht, wobei der Trägerstruktur Nährstoffe und/oder Sauerstoff zugeführt wird und wobei die Trägerstruktur außenseitig mit einer gegenüber Zellen undurchlässigen Grenzschicht versehen wird.

Erfindungsgemäß stellt nunmehr die Trägerstruktur den eigentlichen Bioreaktor selbst dar; während bisherige Bioreaktoren lediglich bestimmte einfache geometrische Formen, wie z.B. rund oder quadratisch, flach oder flaschenförmig, besaßen. Durch die außenseitig gegenüber den Zellen undurchlässige Grenzschicht wird eine exakt definierte Zellkulturrbaumgröße und Form gegeben, wobei die Form und Größe selbst durch die Trägerstruktur vorgegeben wird. Dies bedeutet, man kann die Trägerstruktur exakt in der Form ausbilden, wie die zu bildende Form, z.B. das Implantat oder die Prothese, später in ihrem Endzustand aussehen soll. Das herzustellende Implantat ist praktisch vorgegeben. So kann man z.B. mit einem Computertomogramm, mit welchem z.B. ein defekter Wirbelkörper erkannt wird, diesen exakt als Trägerstruktur nachbilden. In die Trägerstruktur, die entsprechend mit der Grenzschicht versehen worden ist, werden dann die Zellen entsprechend eingebracht. Vorzugsweise ist hierzu die Trägerstruktur aus einem mikroporösen oder auch aus einem grobporösen Material gebildet. Dabei kann die Trägerstruktur als entfernbares oder auch als umwandelbares Platzhaltermaterial

ausgebildet sein, so dass sich die Zellschicht entsprechend dem gewünschten Implantat ausbilden kann.

Die Grenzschicht kann aus einem gegenüber den Zellen undurchlässigen Kunststoff gebildet sein, und hierfür z.B. durch Aufspritzen oder durch Tauchbad aufgebracht werden. Als geeignet hat sich z.B. flüssiges oder viskoses Polymer, Silikone, Polyurethane, Proteine, Alginate oder Harze hergestellt.

Alternativ kann die Grenzschicht auch aus einem biologischen Material gebildet werden, wie z.B. aus einem Hydrogel oder Alginat. Bei Verwendung eines Alginate kann dieses in einer Kalziumchloridlösung polymerisiert und damit gegenüber Zellen undurchlässig gemacht werden. Zur nachfolgenden Entfernung und nach Fertigstellung des Implantates kann das polymerisierte Alginat in eine kalziumarme Lösung eingebracht werden, womit es sich wieder auflöst.

Sofern keine selbstauflösende Grenzschicht verwendet wird, kann man diese auch auf mechanische Weise nach Ende des Zellenzüchtverfahrens entfernen.

Vorteilhafte Weiterbildungen und Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den übrigen Unteransprüchen und aus den nachfolgend anhand der Zeichnung beschriebenen Ausführungsbeispielen.

Es zeigt:

Fig. 1 einen Wirbelkörper als zu bildendes Implantat in stark vereinfachter Darstellung;

Fig. 2 ein Tauchbad für den Wirbelkörper nach der Fig. 1;

Fig. 3 den Wirbelkörper nach der Fig. 1 mit einer Grenzschicht;

Fig. 4 ein Lösungsbad für die Grenzschicht;

Fig. 5 einen Behälter mit einer Nährmittellösung mit mehreren Implantaten;

Fig. 6 ein Implantat in Röhrenknochenform;

Fig. 7 ein Teилиimplantat für eine Herzklappe;

Fig. 8 das in der Fig. 3 dargestellte Implantat in einem Nährmittelkreislauf;

Fig. 9 das in der Fig. 3 dargestellte Implantat in einem unter Druck setzbaren Behälter;

Fig. 10 eine Trägerstruktur in Form eines Kniegelenkes in einem Behälter; und

Fig. 11 die Trägerstruktur nach der Fig. 10 mit einer zusätzlichen Meniskusstruktur.

In der Fig. 1 ist schematisch die Form eines Wirbelkörpers dargestellt, an Hand dem nachfolgend die Erfindung näher beschrieben wird. Selbstverständlich ist der Wirbelkörper nur als ein mögliches Beispiel für eine Prothese oder ein Imp-

lantat anzusehen. Ausgangspunkt für den Wirbelkörper stellt eine Trägerstruktur 1 dar, die aus einem porösen Material, z.B. mikroporös oder auch grobporös, besteht. Als Material für die Trägerstruktur 1 kann ein stabiles, biodegradables oder auch remodelling-fähiges Material verwendet werden. So kann z.B. Knochenersatzmaterial oder auch Kalziumphosphat verwendet werden. Auch Kunststoffe und hybride Konstrukte, wobei ein technisches Material mit einem biologischen Material kombiniert wird, sind möglich. Wesentlich ist lediglich, dass Materialien verwendet werden, die gegenüber einzubringenden Zellen 2 inert sind bzw. die eingebrachten Zellen nicht schädigen oder die sich von den Zellen 2 "umbauen" lassen.

Damit ein definierter Zellkulturraum im Inneren der Trägerstruktur 1 für die Zellen 2 gegeben ist und damit die Größe und Form des zu bildenden Implantates eingehalten wird, ist dafür zu sorgen, dass die Außenwand der Trägerstruktur 1 gegenüber Zellen undurchlässig ist. Hierzu kann die Trägerstruktur 1 vor dem Einbringen der Zellen 2 z.B. in ein Tauchbad 3 (siehe Fig. 2) eingetaucht werden. Das Tauchbad 3 kann z.B. ein flüssiges oder viskoses Polymer sein, das eine Grenzschicht 4 (siehe Fig. 3) für die ansonsten poröse Trägerstruktur 1 bildet. Als Polymere zur Bildung einer Grenzschicht können z.B. Harze verwendet werden.

Anstelle einem Polymer kann zur Verkapselung der Trägerstruktur 1 durch Bildung einer Grenzschicht 4 auch ein Alginatmaterial verwendet werden, das in einer Kalziumchloridlösung in dem Tauchbad 3 polymerisiert wird. Eine derartige Grenzschicht 4 ist biologisch verträglich.

Die Grenzschicht 4 kann absolut dicht ausgebildet sein. Von Vorteil ist es jedoch, wenn sie wenigstens gaspermeabel ausgebildet ist. In diesem Falle kann durch die Grenzschicht 4 hindurch Sauerstoff eingebracht werden. Ebenso ist es auch möglich, eine Grenzschicht 4 zu bilden, die derart mikroporös ist, dass auch Nährstoffe durch die Grenzschicht 4 hindurch in das Innere der Trägerstruktur 1 diffundieren bzw. ein Stoffaustausch mit der Trägerstruktur, d.h. dem späteren Implantat, erfolgt.

Zur Zufuhr von Zellen 2, Nährmedium und gegebenenfalls einem Sauerstoffträger-Medium, z.B. Fluoridlösungen, Blut oder Blutersatzstoffe, kann die Trägerstruktur 1 mit einem Zulaufanschluss 5 versehen sein. Falls über den Zufuhranschluss 5 auch Nährstoffe in die Trägerstruktur 1 eingebracht werden sollen, kann man die Trägerstruktur 1 auch mit einem Ablaufanschluss 6 versehen, womit eine Durchströmung gegeben ist. Den Zulaufanschluss 5 und den Ablaufanschluss 6 kann man an die Trägerstruktur 1 vor dem Tauchbad 3 oder auch nach dem Tauchbad 3 einbringen, wobei selbstverständlich dafür zu sorgen ist, dass in dem Zulauf- und dem Ablaufbereich keine undurchlässige Grenzschicht 4 vorgesehen wird.

Die Trägerstruktur 1 kann als entfernbares oder auch als umwandelbares Platzhaltermaterial für die einzubringenden Zellen 2 ausgebildet sein. So kann z.B. für die Trägerstruktur 1 ein Material verwendet werden, das bei Zugabe von körpereigenen Zellen aufgelöst wird, z.B. durch Enzyme. Auf diese Weise wird eine körpereigene Matrix gebildet, die patientenspezifisch ist.

Als Grenzschicht 4 kann auch ein Gel verwendet werden, das eine geschlossene Membran als Grenzschicht bildet.

Nach Beendigung des Zellbildungsprozesses bzw. des aus den Zellen 2 gebildeten Implantates muss die Grenzschicht 4 wieder entfernt werden. Wenn sie aus biologischem Material ist, kann man sie entsprechend wieder biologisch abbauen, wie dies z.B. bei Gelen oder Alginaten der Fall ist. Hierzu kann die Trägerstruktur 1 mit der Grenzschicht 4 gemäß Fig. 4 wiederum in ein Bad 7 eingetaucht werden, das die Grenzschicht 4 abbaut. Bei Verwendung von Alginaten kann man hierfür eine Lösung verwenden, die Kalzium entzieht, so dass sich die Grenzschicht 4 entsprechend auflöst. Die Grenzschicht 4 kann auch so ausgebildet sein, dass sie sich durch enzymatische oder hydrolytische Prozesse selbst auflöst. Die Grenzschicht 4 kann auch vaskularisiert oder vorvaskularisiert (z.B. durch Endoter- oder Stammzellen) sein.

Bei Verwendung von Kunststoffen oder Silikon, welche sich nicht auf einfache Weise auflösen lassen, kann man die Grenzschicht 4 gegebenenfalls auch auf mechanische Weise entfernen. Um diese Entfernung zu erleichtern, kann zwischen der Trägerstruktur 1 und der Grenzschicht 4 eine Zwischenschicht angeordnet werden, die keine Bindung mit dem Material der Trägerstruktur 1 eingeht. Durch diese Zwischenschicht lässt sich dann die Grenzschicht 4 leichter ablösen. Hierfür kann z.B. eine Lipidschicht, eine Protein- und/oder Albuminschicht oder andere auflösbare oder ablösbare Schichten (biodegradabel oder erosionsfähige Schichten) verwendet werden.

Statt einer Zuführung von Zellen 2 über den Zulaufanschluss 5 kann gegebenenfalls auch die Trägerstruktur 1 z.B. in eine

wässrige oder pastöse Lösung eingetaucht werden, in der sich Zellen 2 zusammen mit Nährösung befinden. In diesem Falle saugt sich die Trägerstruktur 1 entsprechend mit Zellen 2 und Nährösung voll. Anschließend erfolgt die Verkapselung durch eine Grenzschicht 4 in dem Tauchbad 3.

Anstelle eines Tauchbades 3 kann selbstverständlich auch eine Grenzschicht 4 als Barriere für die Zellen 2 aufgespritzt oder aufgestrichen werden.

In Fig. 5 ist eine Ausgestaltung vorgesehen, wobei mehrere mit Grenzschichten 4 versehene Trägerstrukturen 1 in ein Nährmittelbad 9 eingebracht werden, damit der Wachstumsprozess in Gang gerät. Gegebenenfalls kann auch hier zusätzlich für eine Sauerstoffzufuhr in das Nährmittelbad 9 gesorgt werden.

In der Fig. 6 ist als Anwendungsbeispiel eine Trägerstruktur 1 in Form eines Röhrenknochens dargestellt, der ebenfalls innen- und außenseitig mit der Grenzschicht 4 versehen ist und ebenfalls einen Zulaufanschluss 5 und einen Ablaufanschluss 6 besitzen kann. In das Innere der Trägerstruktur 1 kann man dann als Zellen Stammzellen einbringen, die aus dem Knochenmark stammen, welche man z.B. mit Biopsie gewinnen kann. Die Stammzellen bilden dann aus dem fremden Trägerstrukturmateriale zunehmend zeitabhängig ein eigenes Knochenmaterial. Selbstverständlich muss das Material der Trägerstruktur 1 dann entsprechend auflösbar, z.B. aus Kalziumphosphat, gebildet sein.

Die Fig. 7 zeigt ausschnittsweise eine Herzklappe mit einem Edelstahlteil, z.B. Titanteil 10, um das außen die Träger-

struktur 1 angeordnet ist, wobei ebenfalls ein Zulaufanschluss 5 und ein Ablaufanschluss 6 vorgesehen sein können. In diesem Falle wird zusammen mit dem Titanteil 10 eine Trägerstruktur 1 vorgegeben, die der Form einer Herzklappe nachgebildet ist. Anstelle der Verwendung von Titan 10 kann auch eine Polyurethanprothese als Herzklappe verwendet werden.

Die Fig. 8 zeigt prinzipiell die Anordnung einer Trägerstruktur 1 mit Zellen 2 und einer Grenzschicht 4 in einem Kreislauf 11 mit einer Pumpe 12 und einem Medienreservoir 13. In dem Medienreservoir 13 können Zellen und/oder Nährlösung angeordnet sein. In den Kreislauf 11 kann auch ein Sauerstoffträger eingebunden werden.

Die Fig. 9 zeigt die Anordnung einer Trägerstruktur 1 in einem Behälter 14, in den eine Zulaufleitung 15 für Nährstoffe und/oder Sauerstoff mündet, welche mit dem Zulaufanschluss 5 verbunden ist. Eine Ablaufleitung 16 führt aus dem Behälter 14 heraus und ist mit dem Ablaufanschluss 6 verbunden.

Zusätzlich ist der Behälter 14 mit einem Anschluss 17 zur Einleitung von Druckmittel und gegebenenfalls auch mit einem Auslauf 18 zu dessen Ableitung versehen. Als Druckmittel kann ein Gas oder ein flüssiges Medium verwendet werden.

Es hat sich nämlich herausgestellt, dass die Bildung einer Zellschicht und das Zellwachstum deutlich verbessert wird, wenn man die Zellen 2 einer Druckbelastung aussetzt. Auf diese Weise werden noch bessere in-vivo-Verhältnisse geschaffen.

Durch die Druckbeaufschlagung der Trägerstruktur 1 über den unter Druck gesetzten Behälter 14 wird eine großflächige Druckbeaufschlagung erreicht, welche in-vivo-Verhältnisse sehr gut simuliert. Dabei können die Druckbelastungen auch wechselnd aufgebracht werden.

Die Fig. 10 zeigt hierfür eine mögliche Ausführungsform für Gelenkknorpeln, die auf einer Trägerstruktur 1, welche ein Kniegelenk darstellen soll, gezüchtet werden.

Für das Kniegelenk, welches ebenfalls eine Trägerstruktur 1' z.B. aus Trikalziumphosphat sein kann, können ebenfalls Zellen 2' auf nicht näher dargestellte Weise eingebracht werden. Gegebenenfalls kann zur Abgrenzung auch zwischen der Trägerstruktur 1' und der Trägerstruktur 1, in welcher Knorpelzellen 2 gezüchtet werden, eine Grenzschicht eingebracht werden, damit eine klar Trennung zwischen den Zellen 2 und 2' hergestellt wird.

Über den Zulaufanschluss 17 erfolgt eine Druckbeaufschlagung des Inneren des Behälters 14 durch eine Pumpe 19. Durch die Pumpe 19 können wechselnde Drücke in den Innenraum des Behälters 14 eingebracht werden. Wie dargestellt, ist in diesem Falle ein Ablaufanschluss 18 nicht unbedingt vorhanden.

Wie gestrichelt in der Fig. 10 angedeutet, kann um die beiden Trägerstrukturen 1 und 1' zusätzlich noch eine Schutzfolie 20 angeordnet sein. Die Schutzfolie 20 kann für einen Transport der Einheit aus den beiden Trägerstrukturen 1 und 1' vorgesehen sein und diese Einheit entsprechend steril abschließen. Durch die Ausbildung als elastisch dehbare Folie 20 ist sichergestellt, dass die durch die Pumpe 19 aufge-

brachte Druckbelastung auf die Trägerstrukturen 1 und 1' weitergeleitet wird.

Anstelle von Trikalziumphosphat für die Trägerstrukturen 1 und 1' können im Knochenersatzbereich auch Collagene verwendet werden, wobei z.B. auch ein Meniskus gezüchtet werden kann. Ebenso sind Bindegewebsstrukturen, Polymere, wie Polylaktide oder andere chemische Strukturen, verwendbar. Wesentlich ist lediglich, dass sich aus diesen Materialien Formen erstellen lassen, die dem gewünschten Implantat entsprechen.

Zusätzlich lässt sich der Behälter 14 im Bedarfsfalle auch mit elektrischen Anschlüssen versehen, durch die man über nicht dargestellte Verbindungsleitungen elektrische Impulse den Zellen 2 und 2' auferlegen kann, womit ebenfalls noch besser in-vivo-Simulationen erzielt werden können.

Die in der Fig. 11 dargestellte Ausführungsform entspricht im wesentlichen der in Fig. 10 besprochenen Form, weshalb auch für die gleichen Teile die gleichen Bezugszeichen beibehalten worden sind.

Unterschiedlich ist lediglich, dass zusätzlich noch eine Meniskusstruktur 21 aufgebracht worden ist, über die wiederum eine Trägerstruktur 1" liegt.

Zur Vereinfachung ist in diesem Falle eine gegen Zellen 2 undurchlässige Grenzschicht 4 über die gesamte Einheit geschaffen.

Die Grenzschicht 4 kann auch durch Zellen selbst gebildet werden, die man dazu benutzt, ein Membran zu züchten. Auf der Trägerstruktur 1 wird dann z.B. Bindegewebe als Umkapselung gebildet. Dies kann z.B. durch Überwachungsprozesse mit Zellen, wie z.B. Chondrozyten, Fibroblasten oder Osteoblasten, erfolgen. Diese Zellen stellen dann praktisch Verpackungszellen und eine Grenzschicht für die zu züchtenden Zellen 2 dar.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Züchten von Zellen (2), wobei die Zellen (2) zur Bildung einer Zellschicht in einen Zellkulturrbaum eingeleitet werden, der im Inneren einer Trägerstruktur (1) gebildet wird, wobei die Trägerstruktur (1) in ihrer Form und Größe wenigstens annähernd der durch die Zellen (2) zu bildenden Form, wie einem Implantat oder einer Prothese, entspricht, wobei der Trägerstruktur (1) Nährstoffe und/oder Sauerstoff zugeführt wird und wobei die Trägerstruktur (1) außenseitig mit einer gegenüber Zellen undurchlässigen Grenzschicht (4) versehen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Trägerstruktur (1) aus einem porösen gegenüber den Zellen (2) durchlässigen Material besteht.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Trägerstruktur (1) als entfernbares oder durch die Zellen (2) umwandelbares Platzhaltermaterial ausgebildet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Trägerstruktur (1) Kalziumphosphat aufweist.

5. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerstruktur (1) zu Züchtungsbeginn mit Zellen und mit Nährlösung versehen wird, wonach die Grenzschicht (4) aufgebracht wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass die Grenzschicht (4) aus einem biologischen oder synthetischen Material gebildet wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet, dass die Grenzschicht (4) aus einem Hydrogel gebildet wird.
8. Verfahren nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet, dass die Grenzschicht (4) aus einem Alginat gebildet wird, das in einer Kalziumchloridlösung polymerisiert und nach Bildung der Zellschicht durch eine kalziumarme Lösung von der Trägerstruktur (1) wieder abgelöst wird.
9. Verfahren nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet, dass die Grenzschicht (4) durch eine Überwachsung mit Zellen gebildet wird, die ein Membran bilden.
10. Verfahren nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet, dass

die Grenzschicht (4) durch Knorpelzellen oder Fibroblasten, Osteoblasten oder Chondrozyten gebildet wird.

11. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass die Grenzschicht (4) gaspermeabel ausgebildet wird.
12. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass die Grenzschicht (4) durch Aufspritzen eines gegenüber Zellen undurchlässigen Materials oder durch ein Tauchbad (3) aufgebracht wird.
13. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass zwischen der Trägerstruktur (1) und der Grenzschicht (4) eine Zwischenschicht eingebracht wird, die keine Verbindung mit der Trägerstruktur (1) eingehält.
14. Verfahren nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, dass als Zwischenschicht eine Lipidschicht, Glykoproteine, Proteine oder biologisch abbaubare oder ablösbare Schichten eingebracht wird.
15. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass ein flüssiges oder viskoses Polymer als Grenzschicht (4) verwendet wird.
16. Verfahren nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerstruktur (1) mit Zu- und Abläufen (5, 6) für Sauerstoff und/oder Nährstoffe versehen wird.

17. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass die Grenzschicht (4) mechanisch abziehbar ausgebildet wird.
18. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass die Grenzschicht (4) ablösbar oder auflösbar ausgebildet und/oder vaskularisiert oder vorvaskularisiert wird.
19. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Trägerstrukturen (1) in eine Nährlösung eingebracht werden.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19,
dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerstruktur (1) durch ein flüssiges oder gasförmiges Medium Druckbelastungen ausgesetzt wird.
21. Verfahren nach Anspruch 20,
dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens eine Trägerstruktur (1) in einen Behälter (14) eingesetzt wird, der durch ein Druckmedium (19) einem wechselnden Gas- oder Flüssigkeitsdruck ausgesetzt wird.
22. Verfahren nach Anspruch 20 oder 21,

dadurch gekennzeichnet, dass um die Trägerstruktur (1) eine Schutzfolie (20) gelegt wird, die einen Druckraum um die Trägerstruktur (1) bildet, wobei die Schutzfolie (20) auf der von der Trägerstruktur (1) abgewandten Seite Druckbelastungen ausgesetzt wird.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerstruktur (1) in einen Nährstoffkreislauf (11) eingebunden und mit einem Sauerstoffträger verbunden wird.
24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Kreislauf (11) ein Nährstoffreservoir (13) eingesetzt wird.
25. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerstruktur (1) mit Zu- und Abläufen (5,6) versehen und in einem mit Zu- und Abläufen (15,16) versehenen Behälter (14) eingesetzt ist.
26. Vorrichtung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerstruktur (1) in einen Nährmittelkreislauf (11) eingesetzt ist.
27. Vorrichtung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass

die Trägerstruktur (1) in Form und Größe wenigstens an-
nähernd einem Wirbelkörper entspricht.

28. Vorrichtung nach Anspruch 25,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Trägerstruktur (1) in Form und Größe wenigstens an-
nähernd einem Knochenteil entspricht.
29. Vorrichtung nach Anspruch 25,
dadurch gekennzeichnet, dass
der Behälter (14) mit wenigstens einem Druckanschluss
(17) zur Verbindung mit einer Druckquelle (19) versehen
ist.
30. Trägerstruktur zum Züchten von Zellen (2), wobei zur Bil-
dung einer Zellschicht in einem Zellkulturraum im Inneren
der Trägerstruktur (1) diese aus einem porösen Material
gebildet und außenseitig mit einer gegenüber Zellen un-
durchlässigen Grenzschicht (4) versehen ist.

1/3

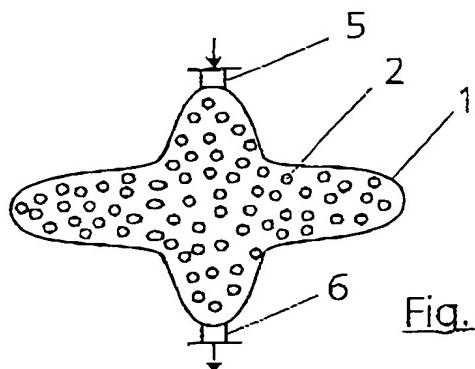


Fig. 1

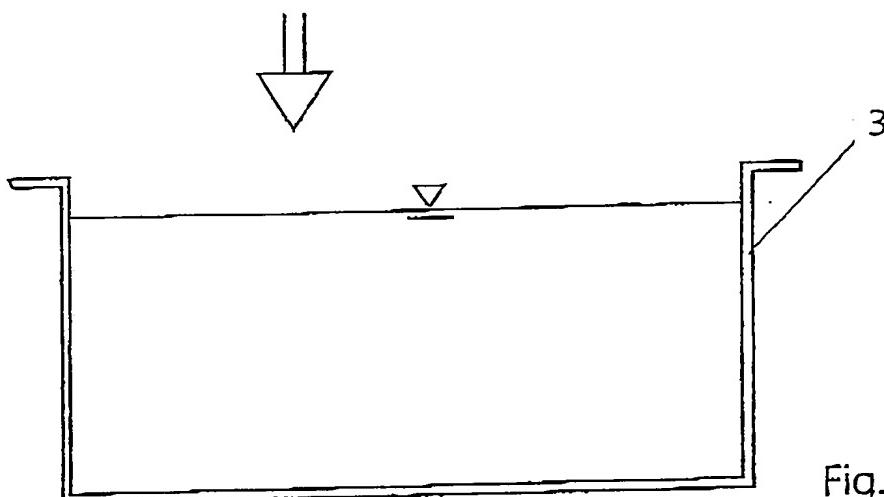


Fig. 2

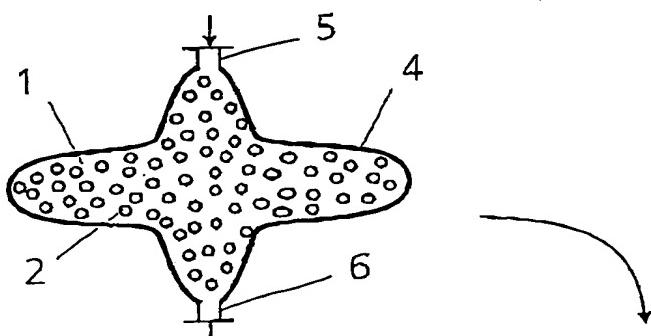


Fig. 3

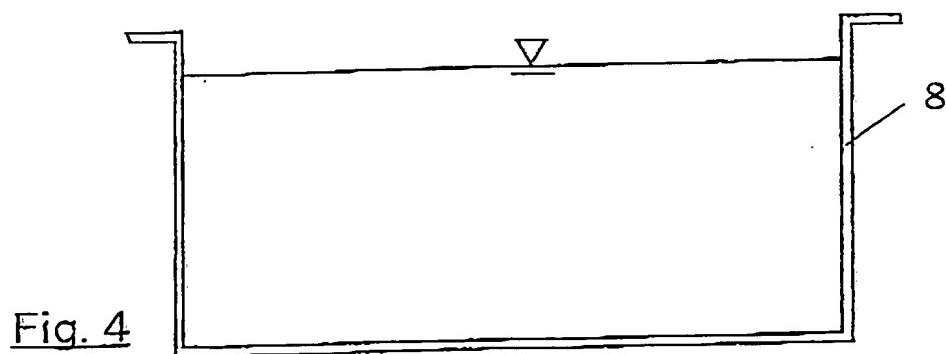


Fig. 4

10 523454

2/3

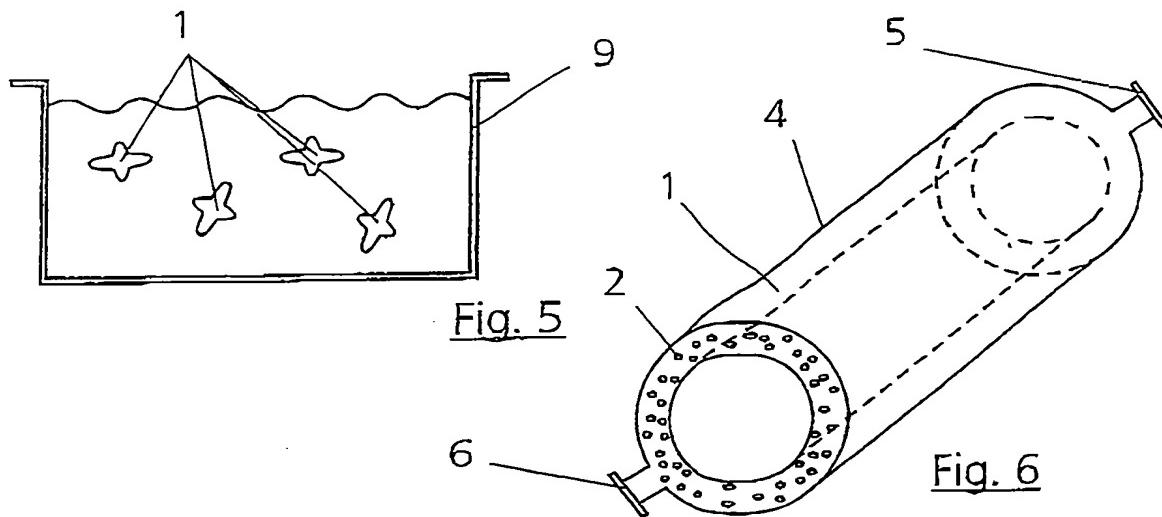


Fig. 5

Fig. 6

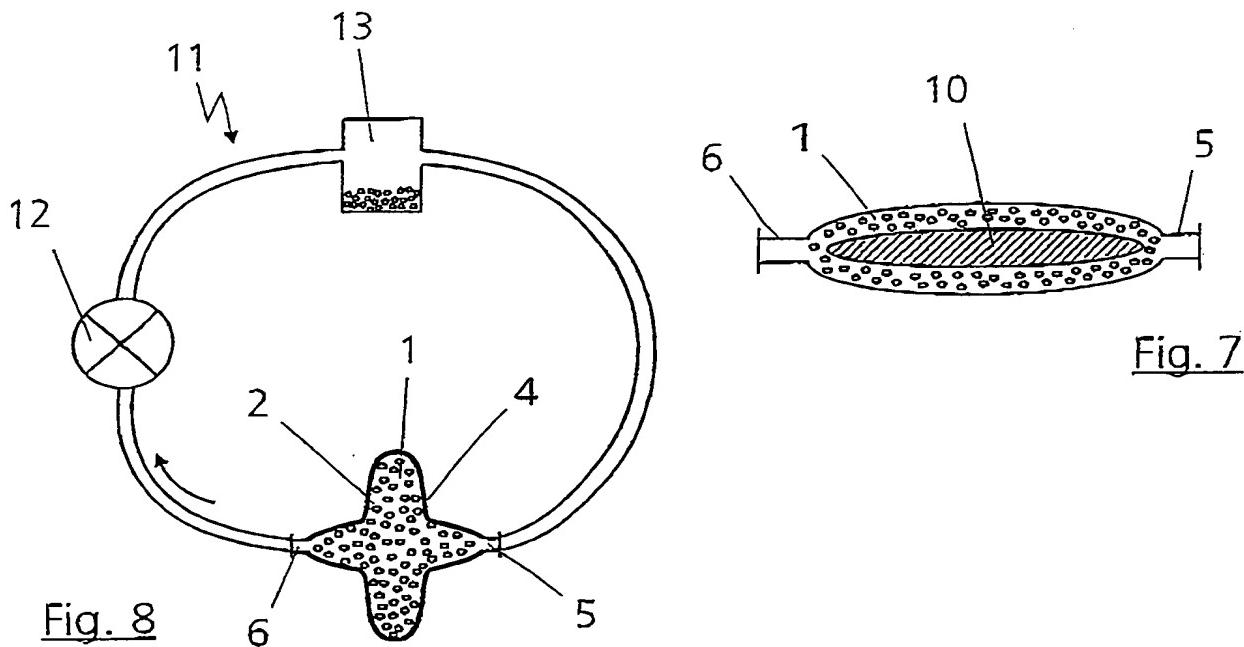


Fig. 8

Fig. 7

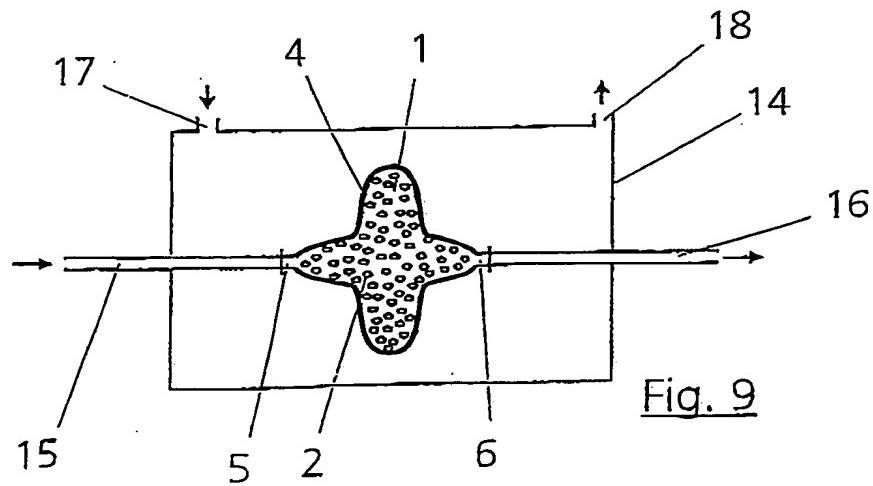


Fig. 9

3/3
5/5

10/523454

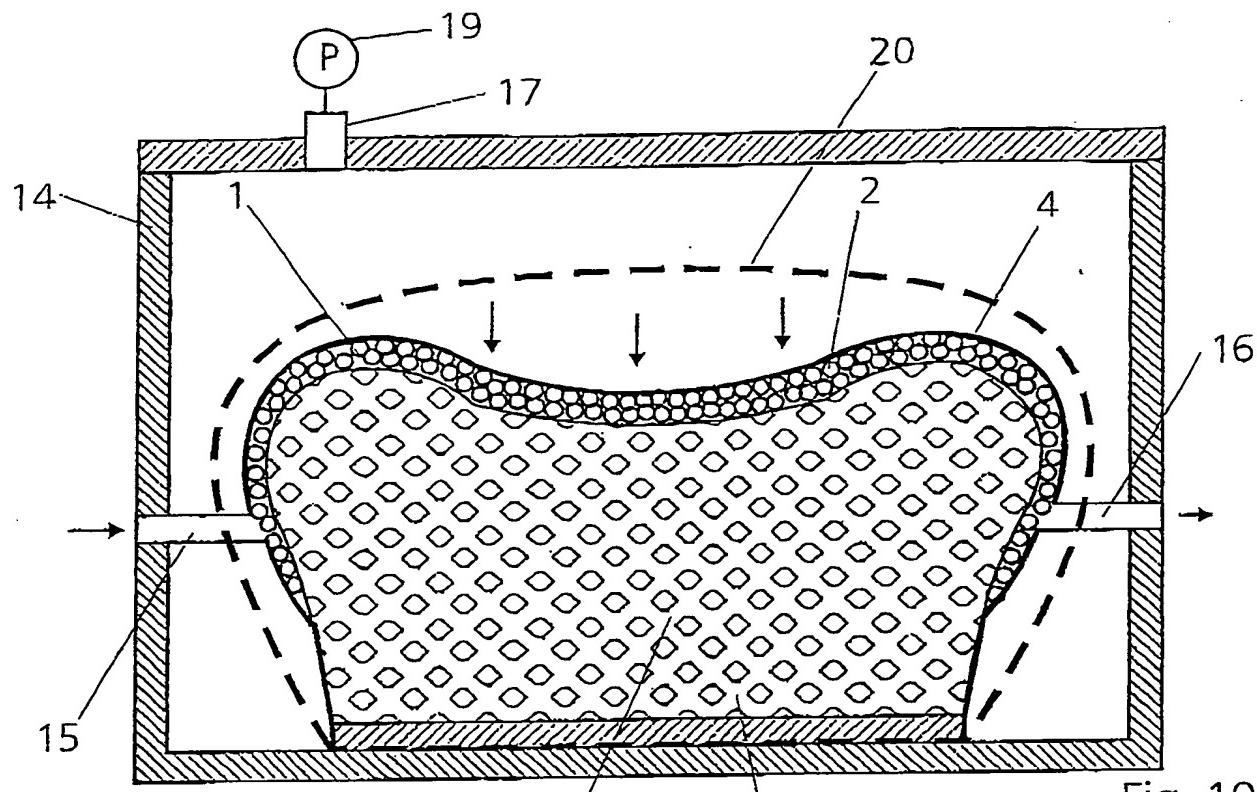


Fig. 10

